

Conferencias magistrales

CM-01. Epidemiología molecular del virus sincitial respiratorio

Juan Arbiza

Sección de Virología, Facultad de Ciencias, Universidad de la República,
Montevideo, República Oriental del Uruguay

Desde 1983, en Uruguay se ha estudiado la diversidad del virus sincitial respiratorio mediante el análisis de la variabilidad genética y antigénica de las glucoproteínas G de cepas que circulan todos los años. A partir de 1988, por medio de estudios colaborativos, se comenzó a analizar la variabilidad de este virus en aislamientos recolectados durante algunas epidemias en Brasil, Argentina y, más recientemente, en Panamá y Cuba.

El virus sincitial respiratorio fue el agente viral más frecuentemente asociado con las infecciones respiratorias agudas que se presentan anualmente en el otoño, el invierno y a principios de la primavera en países de clima templado, y con las épocas de lluvia en los países tropicales.

En varias de las epidemias anuales estudiadas, las cepas de los grupos A y B circularon juntas, con predominio de uno de ellos. Por lo general, el grupo A fue el predominante, pero en algunas epidemias, el grupo B se detectó con mayor frecuencia.

Para analizar la diversidad antigénica de las cepas, se sometieron a ensayo con un panel de anticuerpos monoclonales anti-G extractos de células infectadas con diferentes virus del grupo A.

La variabilidad genética se analizó por secuenciación de la mitad C-terminal del gen de la proteína G. Las secuencias obtenidas se utilizaron para derivar los árboles filogenéticos, incluidas secuencias previamente publicadas.

El análisis de las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de la proteína G de las cepas estudiadas mostró tres tipos de cambios genéticos:

- a) sustituciones de nucleótidos que dieron lugar a cambios de aminoácidos;
- b) sustituciones de nucleótidos que introdujeron cambios en la posición del codón de terminación, y
- c) inserción de nucleótidos que dieron lugar a la incorporación de nuevos aminoácidos en la proteína.

..... ✕

CM-02. Plan de acción mundial para minimizar el riesgo asociado a los laboratorios después de la erradicación mundial de la poliomielitis

Gloria Rey-Benito

Departamento de Familia, Género y Curso de Vida, Inmunización Integral de la Familia,
Organización Panamericana de la Salud, Washington D. C., Estados Unidos

La iniciativa de la erradicación mundial de la poliomielitis lanzada en 1988 ha sido el mayor esfuerzo en salud pública llevado a cabo a nivel internacional, y ha involucrado millones de dólares, así como el compromiso de los gobiernos y la dedicación de incontables horas de trabajo de los servicios voluntarios para lograr la inmunización de millones de niños con la vacuna oral contra la poliomielitis.

En el plan de erradicación de la poliomielitis y la fase final se fijó la meta de un mundo libre de poliomielitis en el 2018, logro que requiere:

- 1) completar la erradicación de la transmisión del poliovirus salvaje;
- 2) cesar el uso de la vacuna, y
- 3) aplicar medidas seguras de manejo y contención del poliovirus en las instalaciones esenciales descritas en el plan de acción mundial (*Global Action Plan III*, GAPIII).

Se presenta dicho plan, sus plazos y requisitos con el propósito de permitir a los laboratorios de biomedicina, ambientales, industriales o de investigación que aún conserven material infeccioso o potencialmente infeccioso, prepararse para culminar plenamente la fase final.

La estrategia implica la eliminación y la gestión del riesgo biológico mediante una encuesta orientada a levantar un inventario de las instalaciones esenciales que almacenen material infeccioso o potencialmente infeccioso por poliovirus, su destrucción o contención. Posteriormente, dichas instituciones deberán ser certificadas por las autoridades nacionales y verificadas por la Organización Mundial de la Salud.

La implementación del GAPIII permitirá reducir al mínimo el riesgo de una nueva introducción del poliovirus después de su erradicación mediante la disminución del número de instalaciones que adelanten funciones esenciales relacionadas con la producción de la vacuna, el diagnóstico, la referencia y la investigación a nivel mundial.

La fase final y la etapa posterior a la erradicación de la poliomielitis exigen un gran compromiso de los gobiernos, las organizaciones y las instituciones que cuenten con instalaciones esenciales para garantizar que alcancen o mantengan los estándares de manejo y contención del riesgo biológico, eliminando la posibilidad de introducir de nuevo el virus en la comunidad.

..... ✕

CM-03. Coronavirus: patogénesis y protección

L. Enjuanes, J. L. Nieto-Torres, J. M. Jiménez-Guardeño, J. A. Regla-Nava, C. Castaño-Rodríguez, R. Fernández-Delgado, J. Cantón-Bailón, J. Gutiérrez-Álvarez, S. Zúñiga, I. Sola

Departamento de Biología Molecular y Celular, Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, España

La identificación de los genes responsables de la virulencia de los coronavirus (CoV) y de las vías de señalización celular que contribuyen a su patogénesis se ha hecho utilizando los coronavirus causantes del *síndrome respiratorio agudo y grave* (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Algunos genes no esenciales del SARS-CoV se sometieron a delección, lo que en el gen E dio lugar a un virus atenuado (SARS-CoV-ΔE). La expresión de las citocinas proinflamatorias se redujo en los pulmones de los ratones infectados con este mutante de delección comparados con los infectados con el virus nativo.

En las infecciones con el SARS-CoV con proteína E y sin esta, la vía de señalización por el factor proinflamatorio NF-κB se activó diferencialmente. La administración de un inhibidor de NF-κB redujo la respuesta inflamatoria y aumentó la supervivencia de los ratones infectados. La delección de la proteína E redujo la emigración de neutrófilos a las áreas pulmonares afectadas en ratones infectados, lo que contribuyó a la atenuación del SARS-CoV. La proteína E es una viroporina con tres dominios: amino-terminal, transmembrana y carboxi-terminal.

Se evaluó la contribución de cada uno de estos dominios a la virulencia del SARS-CoV, incluida la actividad del canal iónico y un dominio que une motivos PDZ (PBM). La alteración de cada uno de los tres dominios atenuó al virus, y se identificó el mecanismo de esta atenuación. Los mutantes obtenidos proporcionaron protección de larga duración a ratones jóvenes y envejecidos ante el desafío de combatir el SARS-CoV patogénico. Se demostró que el motivo PBM de la proteína E se une a la proteína celular sintenina, activando la p38 MAPK y causando edema pulmonar. La inhibición de la p38 MAPK protegió

al 80 % de los ratones infectados con SARS-CoV. La delección del gen E en el virus MERS-CoV resultó en un virus competente en la replicación pero deficiente en la propagación, el cual es candidato para el desarrollo de una vacuna segura.

Estos datos indican que los virus SARS-CoV y MERS-CoV sometidos a la delección de la proteína E son candidatos prometedores para el desarrollo de vacunas.

..... ✕

CM-04. Realidades y perspectivas de la vacuna contra el dengue

Luis Ángel Villar

Grupo de Epidemiología Clínica, Universidad Industrial de Santander,
Bucaramanga, Colombia

El dengue es una amenaza para la mitad de la población mundial y una prioridad de salud en muchos países de América Latina y Asia. La Organización Mundial de la Salud estima que ocurren hasta cien millones de infecciones por año. En las regiones endémicas y epidémicas del mundo el dengue con signos de alarma y el dengue grave son una causa frecuente de hospitalización y generan una gran presión sobre los sistemas de atención en salud y un significativo efecto económico y social. Colombia es uno de los países más afectados.

Existe una creciente necesidad de contar con intervenciones de salud pública que reduzcan el impacto de la enfermedad; el contar con una vacuna segura, eficaz y de acceso público representaría un avance importante para su control y contribuiría a la estrategia integral diseñada por la Organización Panamericana de la Salud adoptada en nuestro país.

El desarrollo de vacunas contra el dengue enfrenta retos como la ausencia de un modelo animal, el hecho de que el virus tiene cuatro serotipos diferentes y el riesgo teórico de que aumente la capacidad del sistema inmunitario después de infecciones secuenciales. Las vacunas deben ser seguras, reducir significativamente el riesgo de la enfermedad y ser eficaces en diversos entornos epidemiológicos y en diferentes poblaciones del mundo, incluidas aquellas con distintos niveles de exposición previa a la infección.

En los últimos años, el desarrollo de una vacuna contra el dengue se ha acelerado y se han finalizado los primeros ensayos clínicos de fase III a gran escala (alrededor de 30.000 participantes en 10 países endémicos de Asia y América Latina), en los cuales una vacuna tetravalente demostró un 60,8 % de seguridad y eficacia durante el primer periodo de 25 meses de vigilancia activa. Otras vacunas se encuentran en desarrollo.

Colombia requiere estudios preparatorios para la introducción de la vacuna contra el dengue.

..... ✕

CM-05. Rabia humana y animal en ecosistemas compartidos: enfoque basado en el concepto de “una salud”

Diego Soler-Tovar

Grupo de Epidemiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias Agropecuarias,
Universidad de La Salle, Bogotá, D.C., Colombia

La colaboración entre sectores y la adopción de un enfoque multidisciplinarios en el campo de la salud humana, animal y ambiental es crucial para atender los desafíos de zoonosis como la rabia. El concepto de “una salud” responde al reconocimiento de las conexiones entre humanos y animales y de los ambientes que comparten, e incluye los factores económicos, culturales y físicos como forma de aportar a la prevención y control de la rabia en las diferentes especies.

En este trabajo se presenta el concepto de “una salud” como enfoque para la prevención y control de la rabia, comparando la situación epidemiológica de la rabia humana y la rabia animal en Colombia, así como las experiencias de diversos sectores nacionales e internacionales.

Se hace un análisis descriptivo de tipo retrospectivo, desagregado a nivel municipal, de la situación epidemiológica de la rabia en Colombia entre el 2008 y el 2013. Además, se compararon las experiencias de trabajos basados en el enfoque de colaboración entre los sectores involucrados en el manejo de la rabia.

Los departamentos más afectados por la rabia silvestre fueron Cesar, Arauca, Sucre, Casanare, Córdoba, Magdalena y Antioquia, y los más afectados por la rabia urbana fueron Magdalena, Cauca, Valle y Nariño. Los bóvidos fueron la especie más afectada por la rabia silvestre, en tanto que los humanos lo fueron por la rabia urbana. Los departamentos con alto riesgo de rabia silvestre fueron Cesar, Arauca y Sucre, y de rabia urbana, Magdalena. Entre las experiencias de los diversos sectores en el manejo de la rabia se destacan la hoja de ruta para combatir las zoonosis en India y el trabajo de campo llevado a cabo en el departamento de Magdalena.

Para la prevención y control efectivo de la rabia, se requiere un enfoque de colaboración y coordinación de esfuerzos de los sectores involucrados que se base en el riesgo. Entre los desafíos para la aplicación de dicho enfoque se cuentan la falta de reconocimiento del papel de la infraestructura veterinaria, las diferencias en las instancias internacionales, la falta de comprensión en los sectores implicados y la retransmisión de mensajes confusos de salud pública.

..... ✕

CM-06. Análisis genético de los virus de la influenza y su aplicación en el diagnóstico, la atención del paciente y la salud pública

Mónica Galiano

Virus Reference Department, Public Health England, London, United Kingdom

El desarrollo de nuevas técnicas de secuenciación paralela masiva y de análisis genómico ha mejorado la comprensión de la genética molecular y de la epidemiología del virus de la influenza a nivel mundial. Estas técnicas constituyen una herramienta valiosa para la investigación científica. En los laboratorios de diagnóstico y referencia, la secuenciación del genoma de los virus de la influenza se utiliza cada vez más para complementar las actividades de vigilancia y ayudar en el diseño y evaluación de nuevos ensayos de diagnóstico molecular; también ha contribuido a la investigación de brotes y a la identificación de marcadores genéticos asociados con la virulencia, la capacidad de transmisión, la resistencia a los medicamentos antivirales y otras características biológicas que son de gran interés en este campo. Además, la secuenciación paralela masiva permite el procesamiento de un gran número de muestras y genera un volumen de información genética sin precedentes, con potencial para muchas aplicaciones tanto en la investigación como en la configuración de herramientas de diagnóstico.

Se discute la utilidad y el impacto de las técnicas de secuenciación viral como una herramienta de rutina en el laboratorio para la optimización del diagnóstico y la caracterización molecular de los virus de la influenza estacional y para tareas más complejas como la identificación y caracterización de nuevas cepas emergentes con potencial pandémico.

..... ✕

CM-07. Molecular characterization of measles viruses detected in an outbreak in the northeast region of Brazil, 2013-2015

X. R. Lemos¹, S. S. Silva¹, L. L. Ogino¹, J. M. B. Almeida¹, C. H. A. Lima¹,
M. J. C. Oliveira², F. M. C. Araujo³, D. W. Brown¹, M. M. Siqueira¹

¹ Laboratory of Respiratory Viruses, Regional Measles Centre/WHO, Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

² Laboratory of Public Health, Pernambuco, Brazil

³ Laboratory of Public Health, Ceará, Brazil

Measles is a highly contagious acute childhood viral disease caused by an RNA virus, member of the morbillivirus subgroup of the Paramyxovirus family. Measles circulates worldwide causing outbreaks, and sporadic or imported cases depending on the immunity levels in the population. Currently, 24 different measles genotypes have been identified based on the sequence comparison of a 450 bp region of the N gene (A, B1-B3, C1-C2, D1-D11, E, F, G1-G3, and H1-H2). In 2000, Brazil was declared free from indigenous measles. Subsequently, surveillance has identified imported cases sometimes linked to limited transmission, which demonstrates the quality and sensitivity of the national surveillance system to detect imported cases. However, since March, 2013, a growing number of measles cases have been detected.

The measles virus was first detected in Pernambuco, where 224 confirmed cases were identified between March, 2013, and March, 2014. This outbreak spread to the neighboring state of Ceará in December, 2013, and as of February, 2015, transmission continues; 718 cases have been confirmed despite a number of vaccination initiatives designed to stop transmission. In this context, measles virus strains were characterized by real time PCR and nested RT-PCR, and the strains were genotyped as recommended by the World Health Organization. A total of 200 N gene sequences from cases in Pernambuco and Ceará were analyzed. All strains were characterized as genotype D8. This genotype has circulated widely in several European countries in recent years.

We discuss the significance of these findings by reviewing the genetic variation found in wild type measles strains, and we underline the value of molecular epidemiological studies for the measles vaccination program during the elimination phase.

..... ✕